

Carcinoma neuroendocrino de vejiga: hallazgos por TC

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: Lucía Álvarez Devesa, Darío Vázquez-Martul Pazos, Tania Pérez Ramos, Fátima Vidal Filgueira, Carmen Rodríguez López, Sergio García Dubra

Objetivos

- El carcinoma neuroendocrino de vejiga (CNEV) es un tumor infrecuente que presenta idéntica histopatología que el carcinoma neuroendocrino de pulmón. Los carcinomas neuroendocrinos extrapulmonares suponen tan solo el 2-5%, y de estos, el sistema genitourinario es la localización más frecuente tras el sistema gastrointestinal. Dentro del sistema genitourinario, la vejiga es el órgano más comúnmente afectado [1].
- El CNEV supone el 0.5-1% de todos los tumores vesicales primarios malignos [2, 3, 4, 5]. La distribución por edad y sexo, los factores de riesgo y la clínica presentan pocas diferencias respecto al carcinoma urotelial de vejiga (CUV). Sin embargo, difiere de este en cuanto a su comportamiento, pues es extraordinariamente agresivo y con un pronóstico nefasto. Es por ello que el planteamiento terapéutico no será el mismo para ambos, de ahí la importancia de poder sugerir el diagnóstico de CNEV cuando el radiólogo se encuentre ante este tumor en base a sus características por imagen.
- El objetivo pues de este estudio es describir las características por TC del CNEV y de forma breve su epidemiología, patogénesis, clínica, anatomía patológica, tratamiento y pronóstico.

Material y métodos

Selección de pacientes

- Se trata de un estudio retrospectivo que revisa los hallazgos por TC de los pacientes diagnosticados de CNEV en nuestro centro entre 2009 y 2014.
- Definimos como población diana a aquellos pacientes que disponían de confirmación anatomopatológica y TC diagnóstica y de seguimiento realizada en nuestro centro, obteniendo un número de 10 sujetos.

Adquisición de la imagen

- Los estudios fueron realizados en equipos TC multicorte de 32 y 64 coronas.
- Se intentó conseguir una adecuada distensión vesical mediante la ingesta previa de agua.
- En todos los casos se obtuvo un estudio en fase venosa portal. con una adquisición de las imágenes

a los 60-80 segundos después de la inyección endovenosa de 100-120 ml de contraste yodado a 2.5 ml/s. En algunos casos se obtuvo además un estudio en fase basal y en fase excretora. No obstante, los parámetros de imagen analizados se realizaron sobre las imágenes adquiridas en fase venosa portal.

Análisis

- Se recogieron los datos epidemiológicos de los pacientes referidos a edad, sexo, antecedentes relevantes y clínica de presentación. Se revisaron los estudios TC diagnósticos y de seguimiento, los resultados anatomopatológicos, el tipo de tratamiento recibido y el tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la de éxitus.
- Los parámetros escogidos para analizar el comportamiento por TC del CNEV fueron: localización, tamaño (diámetro máximo), morfología, atenuación (homogénea o heterogénea), necrosis, calcificación, realce (discreto: 31-50 UH, moderado: 51-70 UH, elevado: 71-90 UH), infiltración mural, infiltración perivesical, extensión a órganos vecinos, afectación ganglionar (pélvica y extrapélvica), metástasis a distancia y uropatía obstructiva asociada.

El estudio se realizó de acuerdo a las normas éticas del comité responsable de investigación clínica de nuestro hospital.

Resultados

Resultados epidemiológicos, anatomopatológicos, terapéuticos y pronósticos

Los datos epidemiológicos, resultados anatomopatológicos, tipo de tratamiento y tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la de éxitus se recogen en la tabla 1 (figura 1).

- Los 10 pacientes incluidos en el estudio resultaron ser 6 hombres y 4 mujeres, con una media de edad de 72.4 años (rango 60 - 79).
- El antecedente de tabaquismo se encontró en 6 de ellos y solo 1 presentaba historia neoplásica (cáncer de mama).
- La hematuria fue la clínica de presentación en todos, a excepción de 1 que debutó con uropatía obstructiva.
- El resultado anatomopatológico fue de carcinoma neuroendocrino puro en 8 casos, en todos consistente en carcinoma de células pequeñas, y solo en 2 resultó ser mixto, consistente en carcinoma de células pequeñas y carcinoma de células uroteliales.
- El tratamiento recibido en 6 de los pacientes fue la cistectomía radical, solo en 1 con adyuvancia (quimioterapia) y en los 4 restantes la resección transuretral, solo en 1 con adyuvancia (quimioterapia).
- Todos los pacientes a excepción de 1 fueron éxitus, con una media del tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la de éxitus de 4.6 meses (rango 1-10 meses).

Resultados de los hallazgos por TC

Los parámetros escogidos para analizar el comportamiento por TC del CNEV se recogen en las tablas 2 y 3 (figura 2) (figura 3).

- Los hallazgos más frecuentes encontrados por TC consistieron en una gran masa vesical (figura 4), con un tamaño medio de 5.8 cm (rango 2-11), localizada en la pared lateral (derecha o izquierda) (n=6), con una morfología polilobulada infiltrante (n=6) (figura 5), atenuación heterogénea (n=7), áreas de necrosis (n=7) (figura 6) y realce moderado (51-70 UH) (n=10); la calcificación solo se encontró en 3 pacientes, en 2 de tipo fino (figura 7) y en 1 de tipo grueso (figura 8).

- En cuanto a su extensión, se encontró infiltración mural en todos los casos e infiltración de la grasa perivesical en 9 casos.
- Se constató extensión a órganos vecinos solo en 2 pacientes, siendo el útero el órgano afectado en ambos casos (figuras 6) (figura 9).
- En la mayoría de los casos se observó afectación ganglionar (n=7), 5 en el momento del diagnóstico y 2 durante el seguimiento, afectando solo a las cadenas ganglionares pélvicas (figura 10).
- Las metástasis a distancia se vieron en 6 casos, 4 en la TC diagnóstica y 2 en la TC de seguimiento, afectando al hueso (n=4), hígado(n=2), glándulas suprarrenales (n=2), cerebro (n=2) y riñones (n=1) (figura 11) (figura 12) (figura 13) (figura 14).
- Finalmente, en 6 casos se asoció uropatía obstructiva, en 2 pacientes posterior al diagnóstico y en 1 bilateral (figura 13) (figura 15).

Revisión

Epidemiología

- El CNEV es una rara neoplasia que supone el 0.5 - 1 % de todos los tumores malignos primarios de vejiga [2, 3, 4, 5].
- En consonancia con nuestros resultados, afecta predominantemente a hombres, con una proporción hombre:mujer de 2:1-5:1, en la sexta-séptima década de la vida [2, 3, 4, 5].
- El factor de riesgo conocido más importante es el tabaquismo [4, 5].

Clínica

- La clínica de presentación más común es la hematuria, que se ha observado hasta en un 88% de los casos [4, 5, 6], en nuestro estudio en el 90%.
- Otros cuadros clínicos reportados son la disuria, dolor pélvico, uropatía obstructiva e infección urinaria [4, 5, 6].
- Aunque raro, en algunos pacientes se ha observado un síndrome paraneoplásico como forma de presentación, que incluiría el Síndrome de Cushing, hipercalcemia e hipofosfatemia [4, 5, 6].

Patogénesis

- Se han propuesto numerosas teorías para explicar el origen del CNEV, de las cuales, las tres que a continuación se exponen son las más ampliamente aceptadas [7]:
 - la transformación maligna de las células de Kulchitsky (células neuroendocrinas que se localizan en la vejiga)
 - la transformación maligna de una célula madre pluripotencial
 - la metaplasia del urotelio
- Las dos últimas se basarían en la frecuente coexistencia entre el CNEV y el CUV [7].

Anatomía Patológica

- Se diferencian dos subtipos histológicos, el carcinoma de células pequeñas (CCP) y el carcinoma de células grandes (CCG), siendo el primero mucho más frecuente que el segundo, por lo que habitualmente solo se hace referencia al primero. Todos los casos del estudio pertenecían al primer subtipo histológico.
- Microscópicamente, el CCP se caracteriza por la presencia de células de pequeño tamaño y

morfología redonda, dispuestas en hileras o nidos; presentan un núcleo pleomórfico con cromatina fina y granular (aspecto en "sal y pimienta"), nucleólo apenas perceptible y un citoplasma escaso; es frecuente encontrar necrosis tumoral, artefactos por aplastamiento, amoldamientos celulares y un alto índice mitótico. El CCG se diferenciaría del anterior por la presencia de unas células de mayor tamaño con una baja proporción núcleo/citoplasma [6, 7, 8].

- *Inmunohistoquímicamente*, se caracteriza por presentar un perfil neuroendocrino, aunque también es posible encontrar positividad para otros marcadores como los de células epiteliales [6, 7, 8].
- El 38-70% de los casos asocian otra variedad de tumor, frecuentemente el carcinoma urotelial (CU), pero también se ha encontrado en combinación con el carcinoma escamoso y adenocarcinoma [6]. En nuestro estudio, solo en un 20% de los casos se encontró un patrón mixto, consistente en una combinación de CCP y CU.

Radiología

- Los datos obtenidos en nuestro análisis acerca del comportamiento por *TC* del CNEV son superponibles a los descritos en los diferentes estudios al respecto [8, 9, 10, 11]:
 - Se presenta como una tumoración solitaria de gran tamaño (5.1 cm de media) [5], que se localiza más frecuentemente en la pared lateral.
 - Su morfología habitualmente se describe como polipoide infiltrante, aunque también puede presentarse como un gran pólipo pediculado o un engrosamiento mural, este último reportado hasta en el 30% de los casos de nuestro análisis.
 - Se caracteriza por una atenuación heterogénea, con áreas de necrosis y un realce moderado tras la administración de contraste intravenoso.
 - Pueden encontrarse calcificaciones, en nuestro estudio hasta en el 30% de los casos.
 - Se comporta como una tumoración agresiva, con infiltración de la pared y la grasa perivesical, que además puede invadir los órganos vecinos (útero, vagina, glándulas seminales, próstata, pared pélvica y abdominal).
 - Se objetiva frecuente afectación ganglionar pélvica y extrapélvica, en nuestro análisis solo pélvica.
 - La enfermedad metastásica también es habitual, tanto al diagnóstico como en el seguimiento posterior, siendo las localizaciones más frecuentes el hígado, hueso, pulmón y cerebro, siendo en nuestro estudio el hueso.
 - También es común encontrar uropatía obstructiva asociada.
- En *RM*, el CNEV se caracteriza por una señal baja en las secuencias potenciadas en T1 y T2, probable reflejo de su alta celularidad [9].
- El *diagnóstico diferencial* se debería realizar con:
 - El CUV, por ser la neoplasia primaria maligna más frecuente de la vejiga. El CUV suele manifestarse como una tumoración menos agresiva, en forma de engrosamiento mural focal o pequeño pólipo con base de implantación estrecha, aunque en ocasiones puede presentar un comportamiento agresivo similar al CNEV. Por otro lado, el CUV, a diferencia del CNEV, tiende a la multicentricidad y la presencia de tumores sincrónicos y metacrónicos tanto en la vejiga como en el sistema urinario superior [10, 11].
 - Otros tumores infrecuentes de vejiga como el leiomioma, carcinoma epidermoide y adenocarcinoma también pueden alcanzar un gran tamaño y tener un comportamiento agresivo, por lo que deberían incluirse en el diagnóstico diferencial [10, 11].

Tratamiento y pronóstico

- El *tratamiento* del CNEV es controvertido, y en la actualidad no existe un consenso respecto a la mejor estrategia a seguir. Inicialmente, el tratamiento de elección para los pacientes con

enfermedad locorregional consistía en la cistectomía radical. Hoy en día, se sabe que esta estrategia es insuficiente, puesto que la mayoría de estos tumores presentan micrometástasis al diagnóstico, por lo que son necesarios tratamientos adyuvantes basados en estrategias muy similares a las utilizadas en el carcinoma de células pequeñas de pulmón.

- De la revisión de varios estudios al respecto, Swapna Thota et al [7] han propuesto un posible algoritmo terapéutico:
 - En pacientes con enfermedad locorregional (T1-4N0-1M0): quimioterapia neoadyuvante (que varía en función de la histología del tumor) y cistectomía radical, y aquellos en los que la cirugía esté contraindicada, quimioradioterapia secuencial.
 - En pacientes con enfermedad diseminada: quimioterapia como tratamiento de elección.
- En nuestra serie de 10 pacientes, todos tratados con cirugía (radical o conservadora), solo 2 recibieron tratamiento adyuvante, lo que probablemente fuese fruto de la falta de una estrategia terapéutica consensuada y de la rápida progresión de la enfermedad con final nefasto que pudo no permitir el inicio de tratamientos adyuvantes. El único paciente del estudio que no fue éxito resultó ser uno de los 2 que recibió adyuvancia, lo que a la vista de lo expuesto parece significativo.
- A pesar de estas prometedoras terapias multimodales, el *pronóstico* del CNEV continúa siendo sombrío, como se refleja en nuestro estudio. La supervivencia media varía entre los 12 y 24 meses con tratamiento y los 4 y 5 meses sin tratamiento. En el pronóstico influye el estadio tumoral y la histología, siendo el pronóstico mejor para los tumores mixtos que para los puros de células pequeñas [7].

Imágenes en esta sección:

| Pac. | Edad | Sexo | Antecedentes personales | Clínica | Anatomía Patológica | Tratamiento | Tiempo Dx-Ex (Meses) |
|------|------|------|----------------------------|----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| 1 | 76 | M | HTA, DL, HT | Hematuria | CCP | CR | 3 |
| 2 | 71 | H | Tabaco, DM, DL | Hematuria | CCP | RTU | 1 |
| 3 | 77 | H | HTA, DL, DM, CI | Hematuria | CCP | CR | 6 |
| 4 | 79 | M | – | Uropatía Obstructiva | CCP | CR+QT | 6 |
| 5 | 64 | H | Tabaco, OH, DM, DL, HT, HU | Hematuria | CCP+CU | CR | 3 |
| 6 | 75 | H | Tabaco, OH, HTA, DL, AP | Hematuria | CCP | RTU | 3 |
| 7 | 79 | H | Tabaco, DM, HTA, DL, CI | Hematuria | CCP | RTU | 10 |
| 8 | 72 | M | Carcinoma mama | Hematuria | CCP | CR | 3 |
| 9 | 71 | H | Tabaco, HTA, DL, GM | Hematuria | CCP | CR | 7 |
| 10 | 60 | M | Tabaco, OH, HTA, HT | Hematuria | CCP+CU | RTU + QT | No éxitus |

Fig. 1: Tabla 1. CCP: carcinoma de células pequeñas; CI: cardiopatía isquémica; CR: cistectomía radical; CU: carcinoma de urotelio; Dx-Ex: diagnóstico-éxitus; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; GM: gammapatía monoclonal; H: hombre; HT: hipotiroidismo; HTA: hipertensión arterial; HU: hiperuricemia; M: mujer; OH: alcohol; Pac: paciente; QT: quimioterapia; RT: radioterapia; RTU: resección transuretral

| Pac. | Localización | Tamaño (cm) | Morfología | Atenuación | Necrosis | Realce | Calcio |
|------|------------------------|-------------|--------------------------|-------------|----------|----------|-----------|
| 1 | Posterior Lateral izq. | 8 | Polilobulada infiltrante | Heterogénea | Si | Moderado | Si Fina |
| 2 | Anterior | 11 | Polilobulada infiltrante | Heterogénea | Si | Moderado | No |
| 3 | Lateral izq. | 4 | Polipoide | Heterogénea | Si | Moderado | Si Fina |
| 4 | Posterior Trígono | 4.2 | Polilobulada infiltrante | Heterogénea | Si | Moderado | No |
| 5 | Lateral dch. | 6.5 | Engrosam. | Heterogénea | Si | Moderado | No |
| 6 | Lateral dch. | 5 | Polilobulada infiltrante | Heterogénea | Si | Moderado | No |
| 7 | Cúpula | 3 | Engrosam. | Homogénea | No | Moderado | No |
| 8 | Posterior Lateral izq. | 8.7 | Polilobulada infiltrante | Heterogénea | Si | Moderado | Si Gruesa |
| 9 | Anterior | 2 | Engrosam. | Homogénea | No | Moderado | No |
| 10 | Lateral dch. | 6 | Polilobulada infiltrante | Homogénea | No | Moderado | No |

Fig. 2: Tabla 2. Dch: derecha; engrosam: engrosamiento; izq: izquierda; pac: paciente

| Pac. | Infiltración pared | Infiltración perivesical | Órganos vecinos | Adenopatías | Metástasis | Uropatía Obstructiva |
|------|--------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 1 | Si | Si | Si Útero | Si Pélvicas | Si Hueso | Si |
| 2 | Si | Si | No | Si Pélvicas | No | No |
| 3 | Si | No | No | Si (TC seg.) Pélvicas | Si (TC seg.) Hígado, riñón, hueso | No |
| 4 | Si | Si | Si Útero | Si (TC seg.) Pélvicas | Si (TC seg.) Hueso | Si |
| 5 | Si | Si | No | Si Pélvicas | No | Si (TC seg.) |
| 6 | Si | Si | No | Si Pélvicas | Si Hígado, supra, hueso | Si (TC seg.) |
| 7 | Si | Si | No | Si Pélvicas | No | Si |
| 8 | Si | Si | No | No | Si Supra, cerebro | Si |
| 9 | Si | Si | No | No | Si (TC seg.) Cerebro | No |
| 10 | Si | Si | No | No | No | No |

Fig. 3: Tabla 3. Pac: paciente; supra: suprarrenal; TC seg: TC seguimiento



Fig. 4: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 2. Se objetiva una gran masa pélvica que asienta en la pared anterior de la vejiga, con invasión de la misma, de la grasa perivesical y del espacio prevesical. Se asocia a adenopatías perivesicales (flechas).

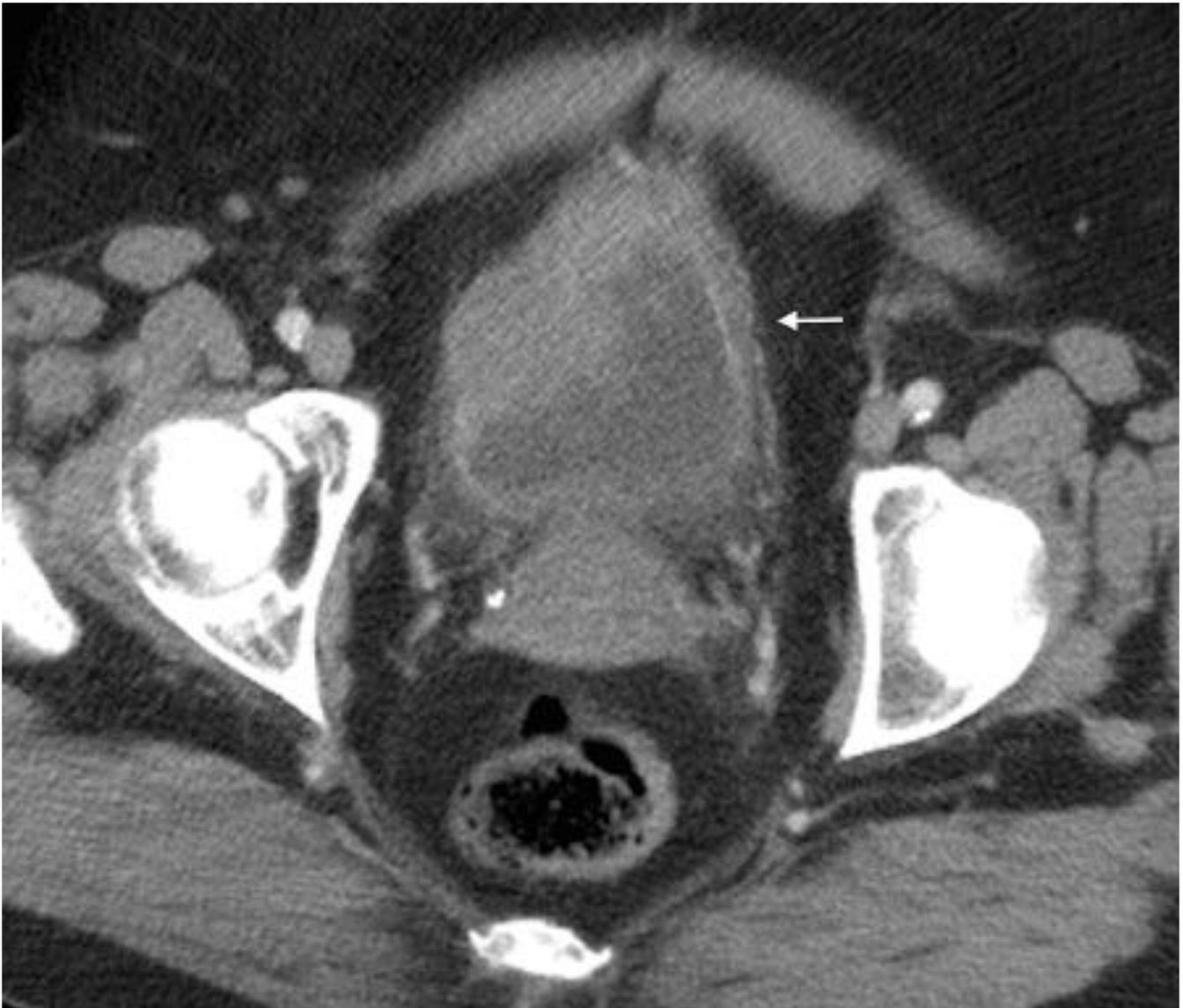


Fig. 5: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 6. Se objetiva una masa vesical que asienta en la pared lateral derecha, de morfología polilobulada infiltrante, que infiltra la pared y la grasa perivesical (flecha).



Fig. 6: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 4. Se objetiva una masa en la pared posterior (trígono) de la vejiga, de atenuación heterogénea con áreas de necrosis central, que invade la pared y se extiende localmente hasta alcanzar el útero (flecha).



Fig. 7: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 3. Se objetiva una masa de morfología polipoide en la pared lateral izquierda de la vejiga, que presenta una fina calcificación en su seno (flecha) e infiltra la pared vesical.



Fig. 8: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 8. Se objetiva una masa de morfología polilobulada infiltrante en la pared lateral izquierda y posterior de la vejiga, que presenta calcificaciones groseras en su seno (flecha), e infiltra la pared y la grasa perivesical. Nótese la presencia de aire intravesical secundario a sondaje previo.

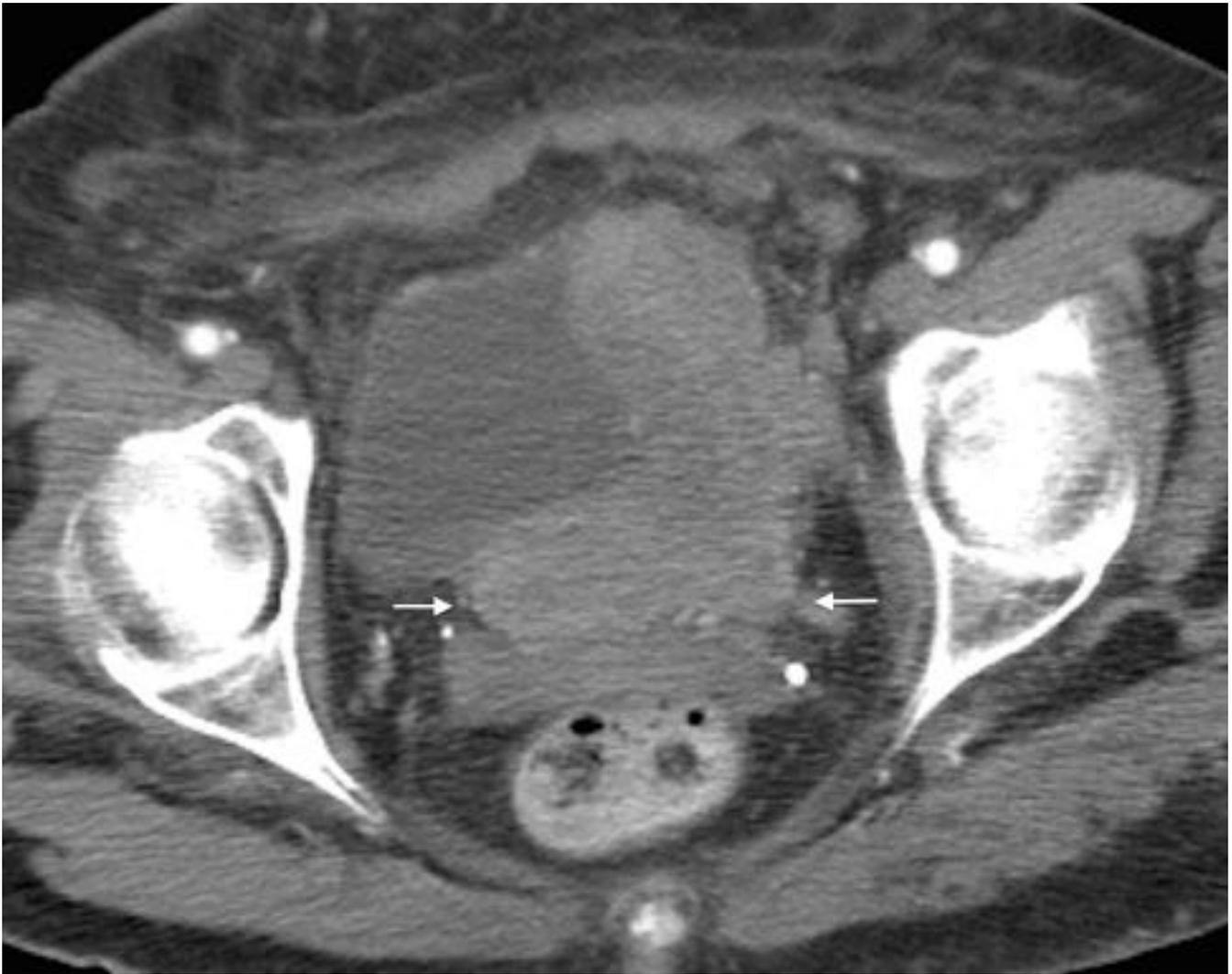


Fig. 9: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 1. Se objetiva una gran masa vesical de morfología polilobulada infiltrante, localizada en la pared lateral izquierda y posterior, que infiltra la pared y grasa perivesical, y se extiende posteriormente hasta invadir el útero (flechas).



Fig. 10: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 5. Se objetiva un engrosamiento de la pared lateral derecha de la vejiga, con infiltración de la misma y de la grasa perivesical, así como una adenopatía perivesical (flecha).



Fig. 11: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 1. Se observa una lesión lítica con componente de partes blandas en el cuerpo de una vértebra dorsal en relación con metástasis ósea.



Fig. 12: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 6. Se objetivan múltiples lesiones focales hepáticas hipodensas y engrosamiento hiperdenso de la glándula suprarrenal izquierda (flecha), en relación con metástasis hepáticas y suprarrenal.



Fig. 13: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 8. Se observa una gran masa de atenuación heterogénea en la glándula suprarrenal derecha (flecha) en relación con metástasis suprarrenal e hidronefrosis grado IV izquierda.



Fig. 14: TC cerebral con contraste intravenoso del paciente 9. Se objetiva una lesión focal córtico-subcortical parietal izquierda (flecha), con realce en anillo y edema circundante, compatible con metástasis cerebral.



Fig. 15: TC abdominal y pélvico con contraste intravenoso del paciente 8. Se objetiva una masa de morfología polilobulada infiltrante en la pared lateral izquierda y posterior de la vejiga, que infiltra la pared y la grasa perivesical, y provoca dilatación del uréter izquierdo (flecha).

Conclusiones

El CNEV es un tumor de comportamiento agresivo. En TC se caracteriza por su gran tamaño, morfología polilobulada infiltrante, atenuación heterogénea, infiltración mural y perivesical, afectación ganglionar y metástasis a distancia. Ante una tumoración vesical con estas características, el CNEV se debería incluir en el diagnóstico diferencial. La importancia de esto radicaría fundamentalmente en que este tumor difiere del frecuente CUV en cuanto a pronóstico y tratamiento.

Bibliografía / Referencias

1. Howard S, O'Regan K, Jagannathan J, Krayewski K, Giardino A, and Ramaiya N. Extrapulmonary Small Cell Carcinoma: A Pictorial Review. American Journal of Roentgenology 2011 Sep;197:3,W392-W398.

2. Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJ. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer*. 1989 Sep 15;64(6):1347-57.
3. Holmång S, Borghede G, Johansson SL. Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases. *J Urol*. 1995 Jun;153(6):1820-2.
4. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, Kuzel TM, Papavero V, Tretiakova M, Nigro K, Koch MO, Eble JN. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):957-62.
5. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer*. 2005 Mar 15;103(6):1172-8.
6. Abrahams NA, Moran C, Reyes AO, Siefker-Radtke A, Ayala AG. Small cell carcinoma of the bladder: a contemporary clinicopathological study of 51 cases. *Histopathology*. 2005 Jan;46(1):57-63.
7. Thota S, Kistangari G, Daw H, Spiro T. A clinical review of small-cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Jun;11(2):73-7.
8. Boyer AC, Jafri SZ, Jafri SM, Amin MB. Neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder: a retrospective study of CT findings. *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):870-6.
9. Kim JC, Kim KH, Jung S. Small cell carcinoma of the urinary bladder: CT and MR imaging findings. *Korean J Radiol*. 2003 Apr-Jun;4(2):130-5.
10. Mouli S, Casalino DD, Nikolaidis P. Imaging features of common and uncommon bladder neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 2012 Mar;50(2):301-16.
11. Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, Sesterhenn IA. From the Archives of the AFIP: neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2006 Mar-Apr;26(2):553-80.